

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：32663

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K23265

研究課題名(和文) 食事における心理的效果による栄養状態改善を目指した基盤研究

研究課題名(英文) Basic study for improving a nutritional condition using mental effect of eating

研究代表者

高鶴 裕介 (Takatsuru, Yusuke)

東洋大学・食環境科学部・教授

研究者番号：30446265

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：食の嗜好性と脳機能の関連性を研究するため、健常ボランティアを対象としてfMRIおよびfNIRSの実験を行った。嗅覚の感受性は女性の方が有意であり、男女とも年齢依存的に機能が低下する。その性差及び年齢依存的な機能変化は特に、内側前頭前皮質-角回の機能的結合性の関与が大きいことをfMRIの実験で示した。また、fNIRSを用いた研究では、居住環境(家族と同居か独居か)や普段の食の嗜好性(濃い味が好きか薄い味が好きか)によって喫食時の前頭葉機能に差異がある可能性が示唆された。今後、fNIRSの実験を対象者を拡大して継続していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、生活習慣病の治療における栄養療法において、食の嗜好性は考慮されていない。特にストレスホルモンの変化を考慮したとき、嗜好性による脳機能の差違が起こることは予想できる。しかしながら、それによる全身影響までは研究されつくしているとは言えない。本研究成果の発展により、食の嗜好性と脳機能を関連を考慮した栄養指導法の開発が期待でき、それによる栄養療法実施時のQOLの向上が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In order to study the relationship between food preference and brain function, we conducted experiments on fMRI and fNIRS for healthy volunteers. The sensitivity of the smell is more significant in women, and the function decreases in both sexes in age dependence. fMRI experiments show that the sex difference and age-dependent functional changes are particularly involved in the functional connectivity of the frontal medial cortex and angular gyrus. In addition, a study using fNIRS suggested that there may be differences in frontal lobe function at the time of eating depending on the living environment (whether it is with the family or alone) and the preference of the usual food (whether they like the salty taste or the mild taste). In the future, we plan to expand the number of subjects to continue the fNIRS experiment.

研究分野：神経生理学

キーワード：食の嗜好性 脳機能 fMRI fNIRS

## 1. 研究開始当初の背景

研究代表者はこれまで、動物実験を通じて一生涯の各世代における脳機能と身体機能の関係を研究してきた。その後、2017年9月より本格的な臨床業務を開始し、脳機能と身体機能に関する臨床研究を開始している。日々高齢者の臨床を行う上で、嚥下困難に端を発する摂食不良や誤嚥性肺炎の症例を多く経験し、その対策に頭を悩ませている。より基礎的レベルで具体的な対策を研究しようと2020年4月より現職(東洋大学食環境科学部)へ着任する運びとなった。

日本は世界でも前例のない超高齢社会である。高齢化に伴い近年、嚥下困難の症状を有する患者が増加している。食事形態の変更(きざみ・ペーストなど)により食事を摂取できる選択肢が増える一方、「食事をする楽しみ」という観点においてこれらの食事が適切かどうかは議論の余地がある。食形態の変更に加え、嗜好性を考慮した工夫を凝らすことは可能である。この嗅覚刺激が、低下した脳機能を活性化するならば、経口による栄養摂取の可能性を広げることができるかもしれないと考えられる。これは、高齢者の「生きる喜び」を増進させることにつながると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、嗅覚嗜好性の違いにより得られる脳機能賦活効果を検証し、併せて、基礎的な血液パラメータの変化(ホルモン値の変化など)や、具体的な嚥下機能の差異を明らかにする。嗅覚嗜好性と脳機能の関係に着目する研究はこれまで十分行われているとは言えない。一方で、先行して行った研究では簡易テストと脳機能に関連があることがわかってきている。最終的には簡易テストの結果に脳機能を帰結させること目指している。本研究で用いた簡易テストは嗅覚刺激に関しては任意のフレーバーでも実施可能であり、「いつでも」「どこでも(外来のみならず入院病床や施設でも)」「だれでも(医療従事者だけでなく家族でも)」できる方法で、臨床応用(テスト結果を加味した食事指導プランの設定など)につなげることができると考えられる。これにより、実臨床で目指す高齢者・摂食困難者の生活の質を向上させることができる。さらに、全世代で「食べる喜び」が明確な脳機能活性化や健康増進につながる根拠の一部となることが期待できる。

## 3. 研究の方法

健常ボランティアを公募し、製菓用エッセンスのかぎ分け試験(15点満点)およびフレーバーの嗜好調査を行った。また、食に関する嗜好性・行動様式調査と知識を問うテストを合わせて実施し、嗅覚機能と摂食の関連性を検証した。これらの結果から、嗅覚機能が優れている群と嗅覚機能が劣る群に分類し、それぞれの群で食嗜好性や行動様式に差異があるかどうかを検証した。また、それぞれの群の被験者でfMRI画像の撮影を行った。介入刺激としてミントの匂いを嗅いだ際の脳内の活動を評価した。

また、別グループの健常ボランティアで食に関する嗜好性・行動様式調査と知識を問うテストおよび食事調査(FFQg)を実施した。好みの献立(被験者が準備)と提供した献立(管理栄養士作成の献立)とを喫食したときの脳機能の変化をfNIRSを用いて測定した。

## 4. 研究成果

(1) 内側前頭前皮質 - 角回の機能的結合性が嗅覚感受性の性差及び年齢依存性変化に関与

図1に示すように58名の健常ボランティア(男性28名、40.7±0.7歳。女性30名、39.0±2.0歳)に実施した嗅覚感受性テストでは、女性(10.6±0.6)の方が男性(8.6±0.7)よりも有意にスコアが高かった(Student's t-testによる、 $p = 0.037$ )。また、嗅覚感受性の値は特に女性において、年齢依存的に減少することが分かった( $R = -0.540$ , Person's correlation test,  $p = 0.021$ )。男性の嗅覚感受性の値も年齢依存的に減少する傾向にあったが( $R = -0.352$ )統計学的には有意ではなかった( $p = 0.066$ )。嗅覚感受性の値と生活様式(1日3食食べるかどうかなど)食に関する興味や行動(料理番組を見て実際に調理してみるかなど)、食の知識(基本的調理法や食材の旬に関する知識)などとの関連性については、一部、統計学的に有意な差を認めた項目もあったが(男性において嗅覚感受性の値と食に関する行動に正の相関があった)、学術的な論理展開につながらなかったため、全体の研究考察からは除外した。

研究立案当初は、なるべく多くの被検者にfMRIの実験を行い、匂いのかぎ分けなどを行う予定であったが、COVID-19感染拡大防止に伴う実験施設利用の制限(病院施設のfMRIを利用したため)があり、58名のボランティアのうち、男性7名、女性7名を対象としてfMRIの実験を行った。その結果、図2に示すように4つの機能的結合性(functional connectivity)で男性と女性で真逆の数値を取ることが分かった。特に、内側前頭前皮質 - 角回の機能的結合性が年齢依存的に変化していることが分かった(図3参照。男性; $R = -0.522$ ,  $p = 0.229$ 。女性; $R = 0.86$ ,  $p = 0.013$ )。これらのことから、嗅覚感受性における性差および年齢依存的な変化において特に内側前頭前皮質(匂いの情報処理に働くといわれている) - 角回(言語処理に関わるといわれている)の機能的結合性の動きが重要である可能性が示唆された。すなわち、男性と女性で

匂いを感知したときに頭の中で無意識に行っている行動様式(匂いを感じた時に、その名前を考えるか否か、など)が異なる可能性があるということが推察された。今後、さらなる研究が必要であると考えられるが、嗅覚と脳機能の男女差および年齢依存的な変化を利用した新たなリハビリテーション法の創設の一助となる結果であると考えられる。

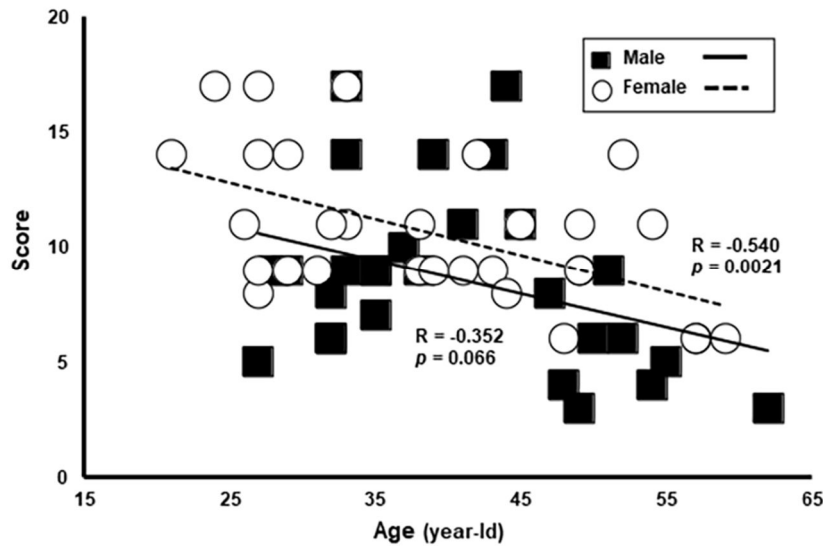


図1 嗅覚感受性の値と年齢の相関。特に女性において年齢依存的に嗅覚感受性の値が低下する。Takatsuru Y, Motegi S, Nishikata T, Sato H, Yonemochi K. Frontal medial cortex and angular gyrus functional connectivity is related to sex and age differences in odor sensitivity. *J Neuroimaging*. 2022 Mar 30. doi: 10.1111/jon.12994.

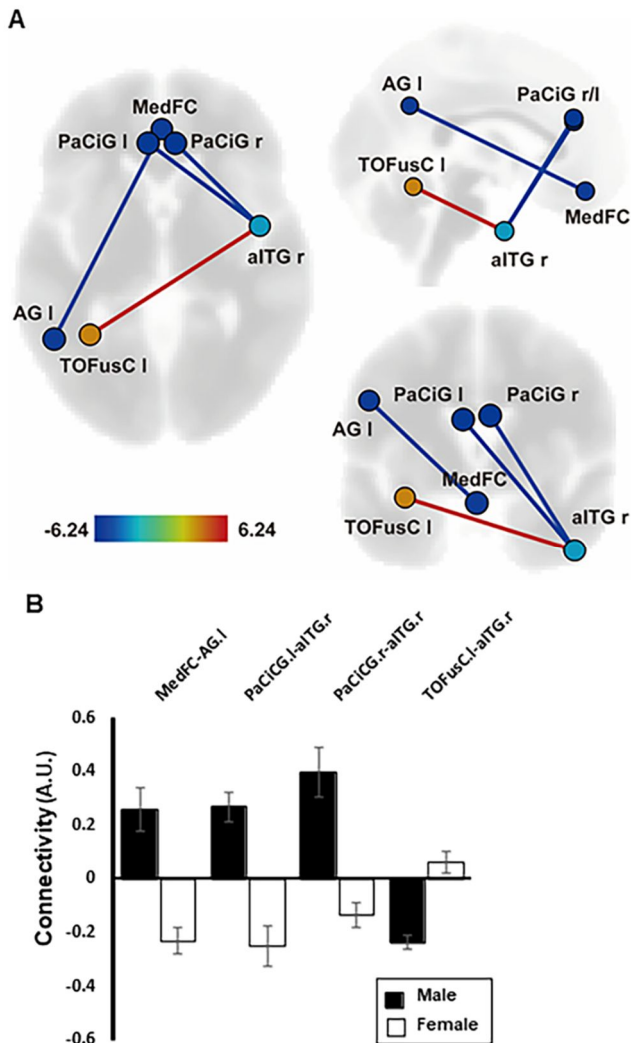


図2 嗅覚刺激時における機能的結合性の性差。ミントの匂いを付加した前後で、有意に機能的結合性の変化が起こった領域で性差のあった組み合わせを抽出した。内側前頭前皮質 - 角回の機能的結合性などが有意な組み合わせとして抽出された。MedFC, frontal medial cortex; AG.l, left angular gyrus; PaCiG.l/r, left and right paracingulate gyrus; aITG.r, right inferior temporal gyrus anterior; TOFusC.l, left fusiform gyrus temporooccipital. Takatsuru Y, Motegi S, Nishikata T, Sato H, Yonemochi K. Frontal medial cortex and angular gyrus functional connectivity is related to sex and age differences in odor sensitivity. *J Neuroimaging*. 2022 Mar 30. doi: 10.1111/jon.12994. Epub ahead of print.

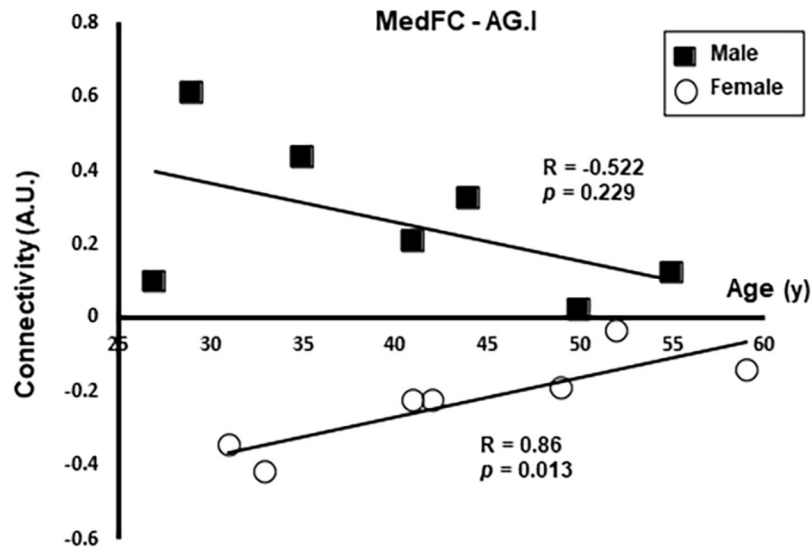


図3 内側前頭前皮質 - 角回の機能的結合性の年齢依存的变化。男女ともに、年齢依存的に機能的結合性の絶対値が減少する。特に女性においては統計的に有意であった。

Takatsuru Y, Motegi S, Nishikata T, Sato H, Yonemochi K. Frontal medial cortex and angular gyrus functional connectivity is related to sex and age differences in odor sensitivity. *J Neuroimaging*. 2022 Mar 30. doi: 10.1111/jon.12994. Epub ahead of print.

#### (2) 居住環境および食の嗜好性と脳機能変化

健常ボランティアを対象とし、喫食時の特に前頭葉領域の脳機能変化を計測した。COVID-19 感染拡大防止に伴う制限がある中で、限定的な被験者(女子大学生のみ14名)で実験を行った。現在は preliminary な結果ではあるが、fNIRS で計測される喫食時の前頭葉の脳機能変化が居住環境(家族と同居か独居か)や食の嗜好性(普段の食事の味付けが濃いか薄いか)と関連している傾向が見られている。(1)の実験で嗅覚の嗜好性に性差や年齢依存性があることから、今後は男性被験者、様々な年齢の被験者を追加した実験を実施する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Takatsuru Y, Motegi S, Nishikata T, Sato H, Yonemochi K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Frontal medial cortex and angular gyrus functional connectivity is related to sex and age differences in odor sensitivity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neuroimaging.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jon.12994	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Suda M, Takatsuru Y, Amano I, Haraguchi S, Koibuchi N.	4. 巻 100
2. 論文標題 Adult-onset hypothyroidism causes mechanical hypersensitivity due to peripheral nerve hyperexcitability based on voltage-gated potassium channel downregulation in male mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 506-511
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jnr.25001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yajima Hiroyuki, Amano Izuki, Ishii Sumiyasu, Sadakata Tetsushi, Miyazaki Wataru, Takatsuru Yusuke, Koibuchi Noriyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Absence of Thyroid Hormone Induced Delayed Dendritic Arborization in Mouse Primary Hippocampal Neurons Through Insufficient Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fendo.2021.629100	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takatsuru Yusuke, Seki Akemi, Shimizu-Ohmiya Hiro, Takahashi Hatuyo, Hattori Noriaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Oral Supportive Nutrition Induces Hypocupremia, Hypercholesterolemia and Potassium Increasing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging Medicine and Healthcare	6. 最初と最後の頁 102 ~ 105
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.33879/AMH.113.2020.01004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Mshaty Abdallah, Haijima Asahi, Takatsuru Yusuke, Ninomiya Ayane, Yajima Hiroyuki, Kokubo Michifumi, Khairinisa Miski Aghnia, Miyazaki Wataru, Amano Izuki, Koibuchi Noriyuki	4. 巻 145
2. 論文標題 Neurotoxic effects of lactational exposure to perfluorooctane sulfonate on learning and memory in adult male mouse	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Food and Chemical Toxicology	6. 最初と最後の頁 111710 ~ 111710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fct.2020.111710	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Yusuke Takatsuru Shunichi Motegi Tatsuya Nishikata Keita Yonemochi
2. 発表標題 Functional connectivity between frontal medial cortex and angular gyrus contributes gender and age difference on odor sensitivity.
3. 学会等名 第99回日本生理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryosuke Kaneko, Manabu Abe, Yusuke Takatsuru, Yukiko U. Inoue, Masahiko Watanabe, Kenji Sakimura, Yuchio Yanagawa, Takeshi Yagi
2. 発表標題 Visualization of Protocadherin neuronal self-recognition code
3. 学会等名 第44回 日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高鶴裕介; 服部徳昭
2. 発表標題 せん妄症状により救急受け入れを行った高齢者症例の傾向
3. 学会等名 第35回日本老年精神医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高鶴裕介
2. 発表標題 周産期ストレスが及ぼす“超”長期影響
3. 学会等名 第36回日本ストレス学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------